

**MEDICINE, AND FOOD AND FEED COMPOSITION, HAVING IMPROVING ACTIVITY OF BLOOD FLUIDITY**

**Publication number:** JP10147523

**Publication date:** 1998-06-02

**Inventor:** IIJIMA SHIGEKO; KAWAGISHI FUMIKAZU; YAMADA KEIKO; NAKAJIMA TOSHIAKI; KONDO TERUHIRO

**Applicant:** IDEMITSU MATERIAL KK; KOWA TECHNO SAAC KK

**Classification:**

**- International:** A23K1/18; A23K1/16; A23L1/30; A61K31/20; A61K31/202; A61K31/23; A61K45/00; A61P7/00; A61P9/10; A23K1/18; A23K1/16; A23L1/30; A61K31/185; A61K31/21; A61K45/00; A61P7/00; A61P9/00; (IPC1-7): A61K31/20; A23K1/16; A23K1/18; A23L1/30; A61K31/23; A61K45/00

**- European:**

**Application number:** JP19960322163 19961119

**Priority number(s):** JP19960322163 19961119

**Report a data error here**

**Abstract of JP10147523**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a medicine, and a food and feed composition, having excellent improving activities of blood fluidity and excellent in safety by using a specific higher fatty acid and lipophilic antioxidant as an active ingredient. **SOLUTION:** This medicine and composition includes  $\gamma$ -linolenic acid alone, or  $\gamma$ -linolenic acid and lipophilic antioxidant in combination as active ingredients. The  $\gamma$ -linolenic acid is safe because the  $\gamma$ -linolenic acid is originally a body composition included in human milk. Vitamin E and coenzyme Q are preferably used as the lipophilic antioxidant. The lipophilic antioxidant is used in 1-50wt.% based on the amount of the  $\gamma$ -linolenic acid. The medicine is excellent in safety, and useful as a preventive for a hemodialysis patient and diabetic, and further a person such as a reserve thereof especially as a blood fluidity-improving agent of the hemodialysis patient, particularly as a fluidity-improving agent of the white blood corpuscle. The composition is also effectively used for improving the blood-fluidity of an animal by formulating the one in a food or a pet food.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

【物件名】

刊行物 5

【添付書類】

刊行物 5

5  164

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-147523

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月2日

(51) IntCl <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/20	A B Y	A 6 1 K 31/20	A B Y
A 2 3 K 1/18	3 0 1	A 2 3 K 1/16	3 0 1 H
		1/18	A
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z
A 6 1 K 31/23	A B X	A 6 1 K 31/23	A B X
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平8-322163

(22) 出願日 平成8年(1996)11月19日

(71) 出願人 593065257

出光マテリアル株式会社

東京都港区芝五丁目6番1号

(71) 出願人 594030742

株式会社コーワテクノサーチ

大阪市中央区本町1丁目5番7号

(72) 発明者 飯島 茂子

茨城県つくば市観音台1-17-9

(72) 発明者 川岸 史和

大阪府河内長野市上田町532番地24

(74) 代理人 弁理士 久保田 麗郎 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液流動性改善作用を有する医薬及び食品・飼料組成物

(57) 【要約】

【課題】 血液の流動性改善作用、特に優れた白血球の流動性改善作用を有する、安全性に優れた医薬、並びに食品・飼料組成物を提供することを目的とする。

【解決手段】 ①  $\gamma$ -リノレン酸単独又は  $\gamma$ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする血液流動性改善作用を有する医薬と、②  $\gamma$ -リノレン酸単独又は  $\gamma$ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを含有することを特徴とする血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物を提供する。

(2)

特開平 10-147523

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする血液流動性改善作用を有する医薬。

【請求項 2】 請求項 1 記載の γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする血液流動性改善剤。

【請求項 3】 請求項 1 記載の γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする人工透析患者の血液流動性改善剤。

【請求項 4】 請求項 1 記載の γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする白血球の流動性改善剤。

【請求項 5】 γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを含有することを特徴とする血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医療分野において有用な血液流動性改善作用を有する医薬、並びに食品分野、飼料分野（ペットフード分野など）等において有用な血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】高級脂肪酸の一つである γ-リノレン酸は、健康食品やペットフードなどに広く用いられている。このように γ-リノレン酸については、栄養学的な観点からの健康増進効果が従来から認められている。

【0003】しかしながら、γ-リノレン酸について、医薬的な観点からは、未だ充分な検討がなされていないのが実情である。

【0004】このような状況下、本出願人は、γ-リノレン酸等を含有する人工透析患者の皮膚そう痒症治療組成物及び副甲状腺機能亢進症治療組成物を既に提案している（特開平 7-233062 号公報）。この発明によれば、γ-リノレン酸等を含有する組成物を人工透析患者に服用させることにより、かゆみ、副甲状腺ホルモンを低下させ得ることが可能となった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、このような γ-リノレン酸について、さらなる用途開発を行なうべく、鋭意研究を重ねた。その結果、本発明者らは、γ-リノレン酸とビタミン E とを人工透析患者に服用させたところ、血液、特に白血球の流動性が著しく改善されていることを初めて知見し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち本発明は、血液の流動性改善作用、特に優れた白血球の流動性改善作用を有する、安全性に優れた医薬、並びに食品・飼料組成物を提供することを目的とするものである。血液の流動性が向上するの

2

は、白血球、赤血球の流動性が向上するためである。

【0007】なお、γ-リノレン酸を人工透析患者に服用させ、血液の流動性を調べたとの報告は勿論のこと、血液の流動性、とりわけ白血球の流動性が向上する旨の報告は、これまで全くなされていない。

【0008】寧ろ、それとは反対に、γ-リノレン酸（月見草油）をアトピー症の子供に服用させたが、赤血球の流動性は変化しなかったとの報告がある（Biagi P et al. Drugs Under Experimental and Clinical Research 20(2), 1994; p77-84）。

【0009】

【課題を解決するための手段】請求項 1 記載の本発明は、γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする血液流動性改善作用を有する医薬を提供するものである。

【0010】また、請求項 5 記載の本発明は、γ-リノレン酸単独又は γ-リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを含有することを特徴とする血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、本発明について説明する。本発明で用いる γ-リノレン酸とは、狭義の γ-リノレン酸、シホマー γ-リノレン酸及びこれらの誘導体を含む広義のものである。なお、本明細書では、特に狭義の γ-リノレン酸と指称しない限り、広義の γ-リノレン酸を指す。

【0012】本発明の血液流動性改善作用を有する医薬、或いは血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物は、このような γ-リノレン酸単独の他、γ-リノレン酸に脂溶性抗酸化剤を加えたものを有効成分としたり（請求項 1 記載の血液流動性改善作用を有する医薬）、或いは含有したり（請求項 2 記載の血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物）するものである。ここで、血液流動性改善作用とは、例えば人工透析患者のように、以前より低下している血液流動性を元に戻す（健康時に戻す）作用と、通常の血液流動性をさらに向上させる作用との両方を含む概念である。

【0013】なお、請求項 1 記載の本発明における「医薬」とは、人の病気の診断、治療、処置又は予防のために使用される物であることは言うまでもない。具体的には、請求項 1 記載の本発明において、「医薬」とは、薬事法上の「医薬品」を指す。

【0014】上記 γ-リノレン酸は、ムコール（*Mucor*）属、モルティエレラ（*Mortierella*）属、リゾプス（*Rizopus*）属等の糸状菌、或いは月見草、ボラージ等の植物、さらにはスピルリナ等の藻類等に含まれる油脂から得られるが、これらをそのまま用いても良いし、これらからの抽出物や、さらに精製したものを用いても良い。また、γ-リノレン酸は、化学合成によって得ることもでき、市販されているものを使用しても良い。な

3

お、 $\gamma$ -リノレン酸は高級脂肪酸であって、元来、ヒト母乳に含まれている生体成分であり、また食用にも用いられており、安全性には特に問題はない。また、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸についても、微生物由来のものや、化学合成品があるが、起源については特に制限はない。

【0015】狭義の $\gamma$ -リノレン酸またはジホモ- $\gamma$ -リノレン酸の誘導体としては、これらと、各種アルコール類との反応により得られるエステル、例えばエチルエステル、グリセロールエステル、リン脂質等、或いは無機、有機の塩基とを、等モル比で作用して得られる塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。

【0016】本発明の血液流動性向上作用を有する医薬或いは血液流動性向上作用を有する食品・飼料組成物においては、上記の如き $\gamma$ -リノレン酸を単独で用いても良いが、 $\gamma$ -リノレン酸に脂溶性抗酸化剤を加えたものを用いることもできる。ここで脂溶性抗酸化剤としては、ビタミンE、補酵素Q、アスコルビルパルミテート、アスコルビルステアレート、 $\beta$ -カロチン、リコペン等を挙げることができ、これらの中でも、抗酸化作用の他に、流動性改善作用をも有すると認められる点から、特にビタミンE、補酵素Qを用いることが好ましい。

【0017】この場合、脂溶性抗酸化剤は、 $\gamma$ -リノレン酸に対して、通常は、50重量%以下、好ましくは1~50重量%の割合、より好ましくは2~30重量%の割合で用いられる。

【0018】本発明の血液流動性改善作用を有する医薬或いは食品・飼料組成物は、基本的には上記成分よりなるものであるが、必要に応じて $\alpha$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などの $\omega$ 3系の不飽和脂肪酸、ミリストオレイン酸などの $\omega$ 5系の不飽和脂肪酸、パルミトオレイン酸などの $\omega$ 7系の不飽和脂肪酸、オレイン酸、エルシン酸などの $\omega$ 9系の不飽和脂肪酸、ラウリン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪酸を任意の割合で添加しても良い。

【0019】なお、食品組成物とする場合には、添加剤としては、食品衛生法上、許容されているものを使用する必要があることは言うまでもない。

【0020】本発明の血液流動性改善作用を有する医薬の剤型は特に限定されないが、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸及びこれらの誘導体から選ばれる1種又は2種以上のもの、或いは上記した糸状菌類や植物等の油脂から得られる抽出物を、一般に製剤上許容される無害の1種又は2種以上のベヒクル、担体、賦形剤、統合剤、防腐剤、安定剤、香味剤等と共に混和して、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤等の内服剤；無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射薬；輸液としたものを用いることができる。これらは、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0021】例えば、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ-

(3)

特開平10-147523

4

$\gamma$ -リノレン酸及びこれらの誘導体から選ばれる1種又は2種以上のものと、コーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を配剤して、錠剤、顆粒剤などとしてすることができる。また、常法に従い、 $\gamma$ -リノレン酸と他の油脂類との混合物を軟質ゼラチンカプセル、硬質ゼラチンカプセル等に充填して、カプセル剤を調製することができる。さらに、常法により、シクロデキストリンと $\gamma$ -リノレン酸とのシクロデキストリン包接物とすることもできる。

【0022】なお、食品・飼料組成物とする場合には、上記成分を単に混合すれば良いが、さらにこのような組成物を、上記と同様に製剤化し、これを摂取しても良いし、さらにこれらのものを食品や飼料と混ぜ合わせても良い。特に食品組成物とする場合には、一般の食品、例えばウエハース、ゼリー、ドレッシング、マーガリンなど各種食品中に混ぜ合わせることもできる。混ぜ合わせ得る食品の種類は特に制限はない。

【0023】投与（服用）量に関しては、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸及びこれらの誘導体の量は、患者・摂取者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等に応じて適宜設定すれば良い。通常は、 $\gamma$ -リノレン酸として、5~5000mg/日の範囲、好ましくは10~2000mg/日の範囲であり、より好ましくは30~1000mg/日の範囲で用いれば良い。投与量が少な過ぎると、十分な血液流動性向上作用を奏することができない。投与（服用）は、一般的には毎日行なうが、隔日であっても良く、患者・摂取者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等に応じて適宜設定すれば良い。

【0024】具体的には、例えば、製品はゼラチンカプセルに充填したカプセル剤の形で投与され、カプセル剤は $\gamma$ -リノレン酸を50mg含み、血液流動性の向上が望まれる患者に1日当たり1~10錠程度の服用量で投与される。

【0025】請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬は、安全性に優れ、ヒトの血液流動性改善剤として、特に人工透析患者の血液流動性改善剤として有用である。とりわけ白血球の流動性改善剤として、人工透析患者や糖尿病患者、さらにはこれらの予備的なものに対する予防薬として有用である。

【0026】また、請求項2記載の本発明の血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物は、安全性に優れており、しかもヒトの食する食品のみならず、飼料として、特にペットフードなどへ配合することにより、動物の血液流動性の改善に有効に用いることができる。

【0027】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳しく説明する。

【0028】製造例1（カプセル剤の製造）

50

(4)

特開平10-147523

5

γ-リノレン酸を約22重量%含有する油脂235重量部と、ビタミンE（ミックストコフェノール）65重量部とを通常の方法で混合し、ゼラチンカプセル（富士カプセル（株）製、フットボール型No. 5）に充填して、1カプセル中にγ-リノレン酸を50mg含むカプセルを製造した。

【0029】なお、上記γ-リノレン酸を含有する油脂は、特開昭63-283589号公報に記載の方法により抽出したものをを用いた。すなわち、ムコール・シロシネロイデス（*Mucor circinelloides*）HUT（FERM P-9359）の培養菌体から、n-ヘキサン抽出法により抽出することにより、γ-リノレン酸を含有する油脂を得た。

#### 【0030】実施例1（臨床試験）

製造例1で得られたカプセル剤を、人工透析患者5名に、1日6カプセルの割合で（すなわち、γ-リノレン酸として1日当たり300mgの割合で）2ヶ月間服用させた。服用前、2週間後、4週間後のそれぞれ透析前にヘパリン採血し、これを遠心分離により血球と血漿とに分離した。赤血球に関する測定においては、ヘマトクリット12%になるように自己血漿で希釈した。白血球に関しては、白血球数1200個/mm<sup>3</sup>になるように、自己血漿で希釈した。

【0031】これらの希釈サンプルを、菊地の開発した装置（「薬理と臨床」第6巻、第8号、1996年8月）に導入し、一定の圧力で引き、サンプル500ULの全量が通過するのに必要な時間を測定した。なお、白血球の測定には、径6μm、長さ100μmのマイクロチャンネルを用い、赤血球の測定には、径6μm、長さ20μmのマイクロチャンネルを用いた。測定結果を表1、表2にまとめた。

#### 【0032】

##### 【表1】

表1（赤血球の通過時間）

患者	服用前	2週間後	4週間後
A	65 秒	52 秒	49 秒
B	58 秒	47 秒	46 秒
C	79 秒	65 秒	64 秒
D	63 秒	60 秒	53 秒
E	52 秒	47 秒	43 秒

#### 【0033】

##### 【表2】

表2（白血球の通過時間）

患者	服用前	2週間後	4週間後
A	386 秒	351 秒	293 秒
B	327 秒	336 秒	196 秒
C	562 秒	471 秒	167 秒
D	360 秒	291 秒	279 秒
E	415 秒	352 秒	273 秒

【0034】表1、表2から明らかなように、赤血球、白血球共に、通過時間がγ-リノレン酸の服用により短くなり、特に白血球については4週間後には著しく短くなった。このことより、本発明の組成物の服用により、赤血球、白血球の流動性が改善しており、従って血液の流動性が改善していることが示された。

【0035】なお、服用開始前後には特別な治療などは行なわれず、また、定期的に行なわれている臨床検査値にも、特に異常は認められず、安全性にも問題がないことが分かった。

#### 【0036】実施例2（急性毒性試験）

γ-リノレン酸を約25重量%含有する油脂について、次のようにして急性毒性試験（単回投与毒性試験）を行なった。すなわち、SD系ラット雌雄各5匹を用い、γ-リノレン酸を約25重量%含有する油脂を2g/kg単回投与したところ、一般状態、体重、剖検結果に異常は認められず、雌雄共に脂肪例も見られなかった。単回投与における半数致死量（LD<sub>50</sub>値）は、2g/kg以上で、安全性は高いと判断された。

#### 【0037】

【発明の効果】請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬は、これを服用させることにより、ヒトに対して、血液の流動性改善作用を有しており、とりわけ優れた白血球の流動性改善作用を有している。

【0038】すなわち、請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬は、血液の流動性を著しく改善させることができるため、微小血管、動脈硬化を起こしている血管、血栓ができていた血管などにおいて、赤血球や白血球がスムーズに通過し、また、赤血球や白血球が血管で壊れにくくなる。それ故、請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬は、ヒトの血液流動性改善剤として、特に人工透析患者の血液流動性改善剤として有用である。とりわけ白血球の流動性改善剤として、人工透析患者や糖尿病患者、さらにはこれらの予備的なものに対する予防薬として有用である。

(5) —

特開平 10-147523

7

【0039】また、請求項2記載の本発明の血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物は、これを摂取・服用させることにより、ヒト及び動物に対して、血液の流動性改善作用、とりわけ優れた白血球の流動性改善作用を有している。

【0040】すなわち、請求項2記載の本発明の血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物は、血液の流動性を著しく改善させることができるため、微小血管、動脈硬化を起こしている血管、血栓ができている血管などにおいて、赤血球や白血球がスムーズに通過し、また、赤血球や白血球が血管で壊れにくくなる。

【0041】また、請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬及び請求項2記載の本発明の血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物は、安全性にも優れたものであり、長期間投与（服用）、摂取しても副作用がない。

8

\*【0042】従って、本発明は、動脈硬化の進展の防止、血管が詰まることによる様々な障害、疾病の予防などの目的で、医療分野（請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬）や、食品分野、飼料分野（特にペットフード分野）等（請求項2記載の本発明の血液流動性改善作用を有する食品・飼料組成物）において、有効に利用される。

【0043】特に請求項1記載の本発明の血液流動性改善作用を有する医薬は、血液の流動性、特に白血球の流動性を改善することにより、白血球を安定化し、さらに安定化されることによって炎症物質が出ないために、人工透析患者のみならず、炎症性疾患を持つ人、動脈硬化や癌の転移の予防・防止・改善に有効であると期待される。炎症性疾患の具体的な例としては、リウマチ、糖尿病の合併症、痛風、慢性疼痛、アトピー性皮膚炎、腎炎、肝炎等を挙げることができる。

\*

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 61 K 45/00

A 61 K 45/00

(72)発明者 山田 恵子

大阪府大阪市住之江区御崎6丁目15番24号  
402

(72)発明者 中島 寿昭

東京都港区芝五丁目6番1号

(72)発明者 近藤 彰宏

東京都港区芝五丁目6番1号

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-147523

(43)Date of publication of application : 02.06.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/20

A23K 1/16

A23K 1/18

A23L 1/30

A61K 31/23

A61K 45/00

(21)Application number : 08-322163

(71)Applicant : IDEMITSU MATERIAL KK  
KOWA TECHNO SAAC:KK

(22)Date of filing : 19.11.1996

(72)Inventor : IIJIMA SHIGEKO  
KAWAGISHI FUMIKAZU  
YAMADA KEIKO  
NAKAJIMA TOSHIAKI  
KONDO TERUHIRO

(54) MEDICINE, AND FOOD AND FEED COMPOSITION, HAVING IMPROVING ACTIVITY OF BLOOD FLUIDITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine, and a food and feed composition, having excellent improving activities of blood fluidity and excellent in safety by using a specific higher fatty acid and lipophilic antioxidant as an active ingredient.

SOLUTION: This medicine and composition includes  $\gamma$ -linolenic acid alone, or  $\gamma$ -linolenic acid and lipophilic antioxidant in combination as active ingredients. The  $\gamma$ -linolenic acid is safe because the  $\gamma$ -linolenic acid is originally a body composition included in human milk. Vitamin E and coenzyme Q are preferably used as the lipophilic antioxidant. The lipophilic antioxidant is used in 1-50wt.% based on the amount of the  $\gamma$ -linolenic acid. The medicine is excellent in safety, and useful as a preventive for a hemodialysis patient and diabetic, and further a person such as a reserve thereof especially as a blood fluidity-improving agent of the hemodialysis patient, particularly as a fluidity-improving agent of the white blood corpuscle. The composition is also effectively used for improving the blood-fluidity of an animal by formulating the one in a food or a pet food.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

06.11.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]



**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Physic which has the fluidity-of-blood improvement operation which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

[Claim 2] The fluidity-of-blood improvement agent which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant according to claim 1.

[Claim 3] The fluidity-of-blood improvement agent of the artificial dialysis patient who makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant according to claim 1.

[Claim 4] The fluid improvement agent of the leucocyte which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant according to claim 1.

[Claim 5] The food and the feed constituent which has the fluidity-of-blood improvement operation characterized by containing a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JPO and INPIIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the physic which has a useful fluidity-of-blood improvement operation in the medical field, and the food and the feed constituent which have a useful fluidity-of-blood improvement operation in the food field, the feed fields (pet food field etc.), etc. in a list.

[0002]

[Description of the Prior Art] The gamma-linolenic acid which is one of the higher fatty acids is widely used for health food, pet food, etc. Thus, about gamma-linolenic acid, the health promotion effectiveness from a nutritional viewpoint is accepted from the former.

[0003] However, from a viewpoint like [ gamma-linolenic acid ] physic, the actual condition is that still sufficient examination is not made.

[0004] These people have already proposed an artificial dialysis patient's skin pruritus therapy constituent and hyperparathyroidism therapy constituent containing gamma-linolenic acid etc. under such a situation (JP,7-233082A). According to this invention, it became possible by making an artificial dialysis patient take the constituent containing gamma-linolenic acid etc. to reduce the itching and parathyroid hormone.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] About such gamma-linolenic acid, this invention persons repeated research wholeheartedly so that they may perform further application development. Consequently, when this invention persons made the artificial dialysis patient take gamma-linolenic acid and vitamin E, they do the knowledge of the fluidity of blood, especially a leucocyte being improved remarkably for the first time, and came to complete this invention based on this knowledge.

[0006] Namely, this invention aims at providing with food and a feed constituent the physic excellent in safety which has a fluid improvement operation of blood and a fluid improvement operation of the especially excellent leucocyte, and a list. The fluidity of blood improves for the fluidity of a leucocyte and an erythrocyte improving.

[0007] In addition, the fluidity of blood and the report of the purport whose fluidity of a leucocyte especially improves are not made at all until now not to mention the report that the artificial dialysis patient was made to take gamma-linolenic acid and the fluidity of blood was investigated.

[0008] Rather, contrary to it, although the child of atopy \*\* was made to take gamma-linolenic acid (Oenotherae Biennis oil), the fluidity of an erythrocyte has a report that it did not change (Biagi P Let al,Drugs Under Experimental and Clinical Research 20(2)1994; p77-84).

[0009]

[Means for Solving the Problem] This invention according to claim 1 offers the physic which has the fluidity-of-blood improvement operation which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

[0010] Moreover, the food and the feed constituent which has the fluidity-of-blood improvement operation characterized by this invention according to claim 5 containing a gamma-linolenic acid

independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant are offered.

[0011]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, this invention is explained. The gamma-linolenic acid used by this invention is the thing of the wide sense containing gamma-linolenic acid, dihomo-gamma-linolenic acid, and these derivatives in a narrow sense. In addition, especially on these specifications, unless a designation is carried out to gamma-linolenic acid in a narrow sense, the gamma-linolenic acid of a wide sense is pointed out.

[0012] The physic which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention, or the food and the feed constituent which has a fluidity-of-blood improvement operation makes an active principle what added the lipophilicity anti-oxidant to gamma-linolenic acid besides such a gamma-linolenic acid independent, or is (the physic which has a fluidity-of-blood improvement operation according to claim 1), or a thing to contain (the food and feed constituent which has a fluidity-of-blood improvement operation according to claim 2). Here, a fluidity-of-blood improvement operation is a concept including both the operation which returns the fluidity of blood which is falling from before like for example, an artificial dialysis patient (it returns at the time of healthy), and the operation which raises the usual fluidity of blood further.

[0013] In addition, it cannot be overemphasized that the "physic" in this invention according to claim 1 is an object used for a sick diagnosis of people, a therapy, treatment, or prevention.

Specifically in this invention according to claim 1, "physic" points out the "drugs" on the Pharmaceutical Affairs Law.

[0014] The above-mentioned gamma-linolenic acid is Mucor. (Mucor) A group, Mortierella (Mortierella) A group, Rhizopus (Rhizopus) Although obtained from vegetation, such as mold, such as a group, or an evening primrose, and BORAJI, and the fats and oils further contained in algae, such as Spirulina, etc., these may be used as they are and the extract from these and the thing refined further may be used. Moreover, gamma-linolenic acid can also be obtained by

chemosynthesis and what is marketed may be used for it. In addition, gamma-linolenic acid is a biogenic substance which is a higher fatty acid and is originally contained in Homo sapiens mother's milk, and is used also for edible, and there is especially no problem in safety. Moreover, although there are a thing of the microorganism origin and a chemical composition also about dihomo-gamma-linolenic acid, there is especially no limit about the origin.

[0015] As a derivative of gamma-linolenic acid in a narrow sense or dihomo-gamma-linolenic acid, the salt acted and obtained by the equimolar ratio in inorganic or organic bases, such as the ester obtained by the reaction of these and various alcohols, for example, ethyl ester, glycerol ester, and phospholipid, for example, sodium salt, potassium salt, etc. are mentioned.

[0016] In the food and the feed constituent which has the physic or the improvement operation in fluidity of blood which has the improvement operation in fluidity of blood of this invention, although the gamma-linolenic acid like the above may be used independently, what added the lipophilicity anti-oxidant to gamma-linolenic acid can also be used. It is desirable to use especially vitamin E and coenzyme Q from the point accepted to be able to mention vitamin E, coenzyme Q, ascorbyl palmitate, ASUKORIBIRUSUTEARETO, beta carotene, the lycopene, etc., and to also have a fluid improvement operation besides an antioxidation operation also in these as a lipophilicity anti-oxidant here.

[0017] In this case, a lipophilicity anti-oxidant -- gamma-linolenic acid -- receiving -- usually -- 50 or less % of the weight -- desirable -- 1 - 50 % of the weight -- comparatively -- more -- desirable -- 2 - 30 % of the weight -- it comes out comparatively and is used.

[0018] Although the physic, or the food and the feed constituent which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention consists of the above-mentioned component fundamentally, it may add saturated fatty acid, such as unsaturated fatty acid of omega9 systems, such as unsaturated fatty acid of omega7 systems, such as unsaturated fatty acid of omega5 systems, such as unsaturated fatty acid of omega3 systems, such as alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid, and docosa-hexaenoic acid, and milli strike oleic acid, and palmitoleic acid, oleic acid, and enucic acid, a lauric acid, and a myristic acid, at a rate of arbitration if needed.

[0019] In addition, when considering as a food constituent, it cannot be overemphasized that it is

necessary to use as an additive what is permitted on Food Sanitation Law.

[0020] Although especially the medicinal pharmaceutical form that has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention is not limited One sort or two sorts or more of things chosen from gamma-linolenic acid, dihome-gamma-linolenic acid, and these derivatives in a narrow sense, Or it mixes with the extract obtained from the above-mentioned fats and oils, such as Hyphomycetes and vegetation, with one sort or two sorts or more of harmless vehicles generally permitted on pharmaceutical preparation, support, an excipient, an integrated agent, antiseptics, a stabilizer, a flavor agent, etc. Injections, such as oral administration agent; sterile solution agents, such as a tablet, a granule, a capsule, and liquor, and a suspension agent; what was used as the infusion solution can be used. These can be conventionally manufactured using a well-known technique.

[0021] For example, the \*\* agent of the sweetening agents, such as plumping agents, such as excipients, such as binders, such as one sort or two sorts or more of things chosen from gamma-linolenic acid, dihome-gamma-linolenic acid, and these derivatives in a narrow sense, and corn starch, gelatin, and a microcrystalline cellulose, potatostarch, and sodium alginate, a lactose, and cane sugar, etc. can be carried out, and it can consider as a tablet, a granule, etc. Moreover, according to a conventional method, an elasticity gelatine capsule, a hard gelatine capsule, etc. can be filled up with the mixture of gamma-linolenic acid and other fats and oils, and a capsule can be prepared. Furthermore, it can also consider as the cyclodextrin inclusion object of cyclodextrin and gamma-linolenic acid with a conventional method.

[0022] In addition, although what is necessary is just to only mix the above-mentioned component in considering as food and a feed constituent, still such a constituent may be pharmaceutical-preparation-ized like the above, this may be taken in, and these things may be further mixed with food or feed. When considering especially as a food constituent, it can also mix into [ , such as common food, for example, a wafer, jelly, a dressing and margarine / various ] food. Especially a limit does not have the class of food which can be mixed.

[0023] What is necessary is just to set up suitably the amount of gamma-linolenic acid in a narrow sense, dihome-gamma-linolenic acid, and these derivatives about the amount of administration (recipe) according to the age of a patient and an intake person, the clinical recording, the class of disease, a symptom, etc. usually -- as gamma-linolenic acid -- the range of 5-5000mg/day -- what is necessary is to be the range of 10-2000mg/day preferably, and just to use in the 30-1000mg [ /day ] range more preferably If there are too few doses, sufficient improvement operation in fluidity of blood cannot be done so. What is necessary is to be every other day and just to set up suitably according to the age of a patient and an intake person, the clinical recording, the class of disease, a symptom, etc., although administration (recipe) is generally performed every day.

[0024] A product is prescribed for the patient in the form of the capsule with which the gelatine capsule was filled up, and, specifically, the patient expected improvement in fluidity of blood is medicated with a capsule with the dose of per [ 1 ] day - 10 lock extent, including gamma-linolenic acid 50mg.

[0025] The physic which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 1 is excellent in safety, and especially useful as an artificial dialysis patient's fluidity-of-blood improvement agent as a human fluidity-of-blood improvement agent. It is especially still more useful as an artificial dialysis patient, a diabetic, and a prophylactic to what [ these / reserve- / things ] as a fluid improvement agent of a leucocyte.

[0026] Moreover, the food and the feed constituent which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 2 are excellent in safety, and can be used effective in an improvement of the fluidity of blood of an animal not only the food that Homo sapiens moreover eats but by especially blending with pet food etc. as feed.

[0027] [Example] Hereafter, an example explains this invention in detail.

[0028] The example 1 (manufacture of a capsule) of manufacture

The fats-and-oils 235 weight section which contains gamma-linolenic acid about 22% of the weight, and the vitamin-E (mix-TOKOFE Norian) 65 weight section were mixed by the usual

approach, the gelatine capsule (the product made from Fuji Capsule, football mold No.5) was filled up, and the capsule which contains 50mg of gamma-linolenic acid in 1 capsule was manufactured.

[0029] In addition, the fats and oils containing the above-mentioned gamma-linolenic acid used for JP.63-283589A what was extracted by the approach of a publication. That is, the fats and oils containing gamma-linolenic acid were obtained from the culture fungus body of Mucor SHIROSHINEROIDESU (Mucor circinelloides) (FERM P-9359) HUT by extracting with n-hexane extraction method.

[0030] Example 1 (clinical trial)

six capsules appeared in five artificial dialysis patients comparatively on the 1st (namely, -- as gamma-linolenic acid -- 300mg per day -- comparatively -- coming out), and they were made to do the object for spring suits of the capsule obtained in the example 1 of manufacture for two months each of two weeks and four weeks after before recipe -- heparin blood collecting was carried out before dialysis, and centrifugal separation separated this into a corpuscle and plasma. In the measurement about an erythrocyte, it diluted with self-plasma so that it might become hematocrit 12%. It is related with a leucocyte and is 3 1200 white blood cell counts/mm. It diluted with self-plasma so that it might become.

[0031] These dilution samples were introduced into the equipment ("pharmacology and clinical" the 6th volume, No. 8, August, 1996) which Kikuchi developed, it lengthened by the fixed pressure, and time amount required for the whole quantity of sample 500UL to pass was measured. In addition, 6 micrometers of diameters and a micro channel with a die length of 20 micrometers were used for measurement of an erythrocyte at measurement of a leucocyte using 6 micrometers of diameters, and a micro channel with a die length of 100 micrometers. The measurement result was summarized in Table 1 and Table 2.

[0032]

[Table 1]

表 1 (赤血球の通過時間)

患者	服用前	2週間後	4週間後
A	55 秒	52 秒	49 秒
B	58 秒	47 秒	46 秒
C	79 秒	65 秒	64 秒
D	63 秒	60 秒	53 秒
E	52 秒	47 秒	43 秒

[0033]

[Table 2]

表 2 (白血球の通過時間)

患者	服用前	2週間後	4週間後
A	398 秒	351 秒	293 秒
B	327 秒	338 秒	196 秒
C	582 秒	471 秒	167 秒
D	360 秒	291 秒	279 秒
E	415 秒	352 秒	273 秒

[0034] Pass time became short by recipe of gamma-linolenic acid, and the erythrocyte and the leucocyte became remarkably short after four weeks especially about the leucocyte so that clearly from Table 1 and Table 2. It was shown that the fluidity of an erythrocyte and a leucocyte has improved, therefore the fluidity of blood has improved by recipe of the constituent of this invention from this.

[0035] In addition, it turned out that especially abnormalities are not accepted in the clinical laboratory test result which a therapy special before and after recipe initiation etc. is not performed, and is performed periodically, either, but there is no problem also in safety.

[0036] Example 2 (acute toxicity test)

About the fats and oils which contain gamma-linolenic acid about 25% of the weight, the acute toxicity test (single-dose toxicity study) was performed as follows. That is, when 2 g/kg single-dose administration of the fats and oils which contain gamma-linolenic acid about 25% of the weight was carried out using five SD system rat sexes each, abnormalities were not accepted in general status, weight, and a postmortem result, and the example of a fat was not seen for a sex, either. The 50% lethal dose (fifty percent lethal dose value) in single-dose administration is 2 or more g/kg, and was judged that safety is high.

[0037]

[Effect of the Invention] By making this take, to Homo sapiens, the physic which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 1 has the fluid improvement operation of blood, and has the fluid improvement operation of the leucocyte which divided and was excellent.

[0038] Namely, since the physic which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 1 can make the fluidity of blood improve remarkably, in a microvessel, the blood vessel which has started arteriosclerosis, the blood vessel which has done a thrombus, an erythrocyte and a leucocyte pass it smoothly, and an erythrocyte and a leucocyte stop being able to break easily due to a blood vessel. So, especially the physic that has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 1 is useful as an artificial dialysis patient's fluidity-of-blood improvement agent as a human fluidity-of-blood improvement agent. It is especially still more useful as an artificial dialysis patient, a diabetic, and a prophylactic to what [ these / reserve-/ things ] as a fluid improvement agent of a leucocyte.

[0039] Moreover, by making this take in and take, to Homo sapiens and an animal, blood improvement[ fluid ]-acts and the food and the feed constituent which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 2 have the fluid improvement operation of the leucocyte which divided and was excellent.

[0040] Namely, since the food and the feed constituent which has a fluidity-of-blood

improvement operation of this invention according to claim 2 can make the fluidity of blood

improve remarkably, in a microvessel, the blood vessel which has started arteriosclerosis, the blood vessel which has done a thrombus, an erythrocyte and a leucocyte pass it smoothly, and an erythrocyte and a leucocyte stop being able to break easily due to a blood vessel.

[0041] Moreover, the food and the feed constituent which has the physic which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 1, and a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 2 are excellent also in safety, and even if it prescribes a medicine for the patient and (recipe) takes in for a long period of time, it does not have a side effect.

[0042] Therefore, it is the purposes, such as prevention of various failures by this invention getting prevention of progress of arteriosclerosis, and a blood vessel blocked, and the illness, and is effectively used in the medical field (physic which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 1), the food field, the feed field (especially the pet food field) (the food and feed constituent which has a fluidity-of-blood improvement operation of this invention according to claim 2), etc.

[0043] It is expected that especially the physic that has a fluidity-of-blood improvement

operation of this invention according to claim 1 is effective in prevention, prevention, and an improvement of transition of people not only with an artificial dialysis patient but an inflammatory disease, arteriosclerosis, or cancer in order that the inflammation matter may not come out by stabilizing a leucocyte and stabilizing further the fluidity of blood and by improving especially the fluidity of a leucocyte. As a concrete example of an inflammatory disease, rheumatism, diabetic complication, gout, a chronic pain, atopic dermatitis, a nephritis, hepatitis, etc. can be mentioned.

[Translation done.]